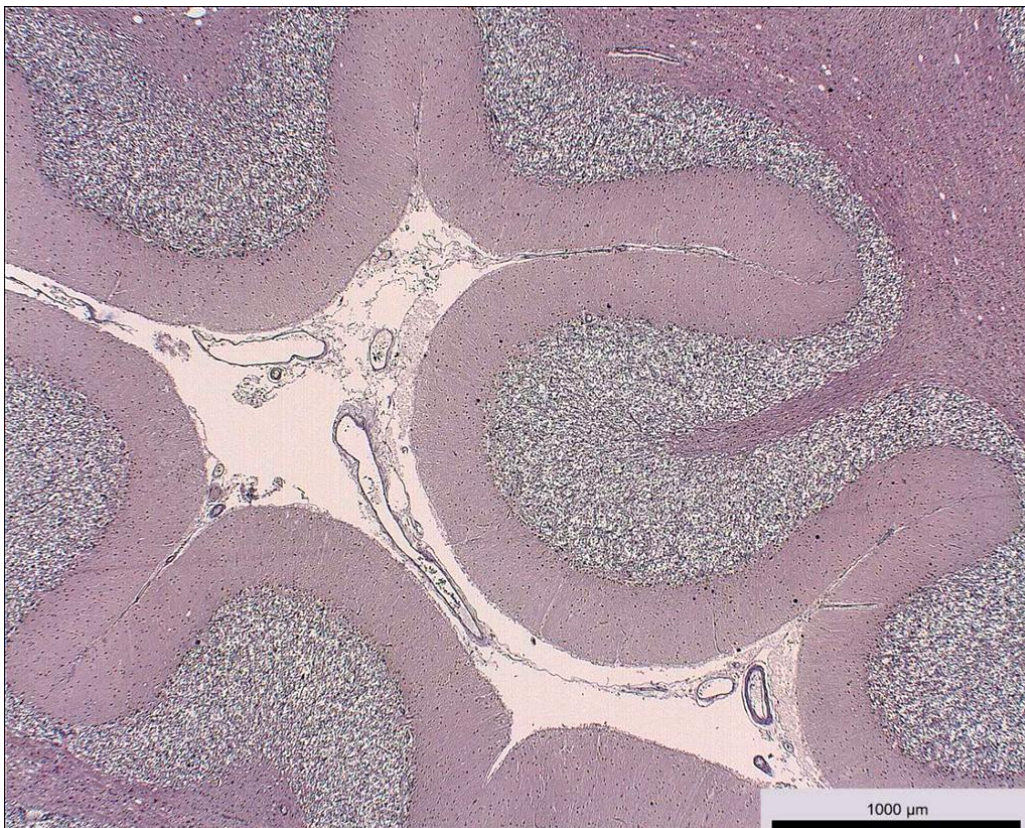


UiO : Det medisinske fakultet

Nevropatologiske aspekter ved serotonergt syndrom

av Dag Olav Vrålstad Nilssen, stud.med., kull H-05

Prosjektoppgave



Veileder:

Jon Klokke Slettedal

Overlege, PhD

Øyeavdelingen, Ullevål, Oslo universitetssykehus

Jon.slettedal@medisin.uio.no

Abstract

BACKGROUND:

Serotonin syndrome is a potentially lethal, yet relatively unknown condition. The purpose of this paper is to conduct a review of the literature, and to describe neuropathological findings in serotonin syndrome.

METHODS:

A literature search was performed using Pubmed. The medical records and autopsy reports of two fatal cases of serotonin syndrome were reviewed.

RESULTS:

- 1) Serotonin syndrome is caused by intake of serotonergic substances, most commonly antidepressants. The clinical course is highly variable, and ranges from mild symptoms to fatal cases. The most characteristic symptoms and findings are clonus, agitation, diaphoresis, tremor, hyperreflexia, hypertonia, hyperthermia and rigidity. Hyperthermia and rigidity may cause rhabdomyolysis, disseminated intravascular coagulation and other life-threatening complications. The treatment involves removal of the offending agents, the use of benzodiazepines, and in severe cases cooling, the use of serotonin-antagonists and neuromuscular sedation and intubation.
- 2) Neuropathologic examination of the two cases both demonstrated near total loss of Purkinje cells in the cerebellum, whereas other neurons susceptible to anoxic injury were unaffected.

DISCUSSION:

Other conditions with severe hyperthermia are also reported to cause selective loss of Purkinje cells. It seems likely that hyperthermia in itself is the mechanism causing neuron death in the cerebellum in serotonin syndrome.

CONCLUSIONS:

Serotonin syndrome seems to cause necrosis of Purkinje cells in the cerebellum, apparently mediated by hyperthermia. Rapid and adequate correction of hyperthermia is most likely of paramount importance in the treatment of serotonin syndrome to prevent fatal complications and brain damage.

The results of the neuropathologic examination have also been published in the following report: Slettedal JK, Nilssen DOV, Magelssen M, Løberg EM, Mæhlen J. Brain pathology in fatal serotonin syndrome: presentation of two cases. Neuropathology 2010.

Sammendrag

BAKGRUNN:

Serotonergt syndrom er en potensielt dødelig, men ganske ukjent tilstand. Formålet med oppgaven er å gjøre en litteraturgjennomgang, samt å beskrive nevropatologiske funn ved serotonergt syndrom.

METODER:

Det ble gjort et litteratursøk på Pubmed, og journalopplysninger og obduksjonsrapportene fra to tilfeller av dødelig serotonergt syndrom ble gjennomgått.

RESULTATER:

- 1) Serotonergt syndrom forårsakes av inntak av serotonerge substanser, oftest antidepressiva. Alvorlighetsgraden varierer, fra milde symptomer til dødelige tilfeller. De mest karakteristiske symptomene og funnene er klonus, agitasjon, diaforese, tremor, hyperrefleksi, hypertoni, hypertermi og rigiditet. Hypertermi og rigiditet kan gi rhabdomyolyse, disseminert intravaskulær koagulasjon og andre livstruende komplikasjoner. Behandlingen innebærer seponering av utløsende agens, benzodiazepiner og i alvorlige tilfeller kjøling, bruk av serotonin-antagonister og muskel-relaksasjon og intubasjon.
- 2) Nevropatologisk undersøkelse av de to kasuistikkene viste i begge tilfeller tap av Purkinjeceller i cerebellum, mens andre celler som er følsomme for anoksi var upåvirkede.

DISKUSJON:

Andre tilstander med svær hypertermi gir også selektivt tap av Purkinjeceller. Det er sannsynlig at hypertermi i seg selv forårsaker nevrondøden i serotonergt syndrom.

KONKLUSJON:

Serotonergt syndrom forårsaker tap av Purkinjeceller i cerebellum, sannsynligvis på grunn av hypertermi. Rask og adekvat korrigering av hypertermi er trolig viktig i behandlingen av serotonergt syndrom, for å unngå potensielt dødelige komplikasjoner og hjerneskade.

*Resultatet av den nevropatologiske undersøkelsen er også publisert i følgende kasuistikk:
Slettedal JK, Nilssen DOV, Magelssen M, Løberg EM, Mæhlen J. Brain pathology in fatal serotonin syndrome: presentation of two cases. Neuropathology 2010.*

Innholdsfortegnelse

Abstract	- 2 -
Sammendrag	- 3 -
Innholdsfortegnelse	- 4 -
Bakgrunn	- 5 -
Materiale og metoder	- 5 -
Del 1 - litteraturgjennomgang	- 6 -
Serotonin	- 6 -
Distribusjon og funksjon	- 6 -
Metabolisme	- 8 -
Reseptorer	- 8 -
Serotonergt syndrom	- 8 -
Definisjoner	- 8 -
Forekomst	- 8 -
Historikk og etiologi	- 9 -
Symptomer og funn	- 12 -
Differensialdiagnostikk	- 13 -
Patofysiologi	- 13 -
Behandling og forebygging	- 15 -
Del 2 – nevropatologiske aspekter ved serotonergt syndrom	- 17 -
Resultater	- 17 -
Kasus 1	- 17 -
Kasus 2	- 18 -
Oppsummering av resultater	- 19 -
Diskusjon	- 20 -
Konklusjon	- 23 -
Litteraturhenvisninger	- 23 -

Bakgrunn

Denne oppgaven ble til da jeg banket på døra hos nevropatologene på Ullevål og lurte på om de hadde noe jeg kunne skrive om. Det viste seg at de nettopp hadde utført en obduksjon der dødsårsaken var en ganske ukjent tilstand, nemlig serotonergt syndrom. Dette var det andre tilfellet i løpet av noen måneder. I begge tilfellene fant man et oppsiktsvekkende funn som ikke så ut til å være beskrevet før, nemlig svinn av Purkinjecellene i cerebellum.

Serotonergt syndrom er en tilstand som altså kan være dødelig, men som er forholdsvis lite kjent og sannsynligvis underrapportert. Svært mange grener av medisinen er involvert. Psykiatere og allmennmedisinere forskriver medisinene som kan utløse syndromet, mens indremedisinere og nevrologer ser pasientene i akuttmottaket og prøver å stille en diagnose.

Problemstillingen til oppgaven er for det første å finne ut av hva serotonergt syndrom er, hva som forårsaker det, hvordan det kan erkjennes klinisk, hva som er mekanismen bak de funnene og symptomene som foreligger, og hvordan det best kan behandles. Denne problemstillingen vil jeg løse ved å gjøre en litteraturgjennomgang.

For det andre vil jeg se hvilke nevropatologiske funn som er karakteristiske ved serotonergt syndrom, og hva som er mekanismen som gjør at de oppstår. For å få klarhet i dette vil jeg studere de to kasuistikkene, se om det er publisert noe tidligere om dette, og så se på nevropatologiske funn ved beslektede tilstander for å se om det kan bidra med innsikt.

Resultatet av undersøkelsen av de to kasuistikkene er publisert som en artikkel med min veileder som førsteforfatter og meg som medforfatter. Denne er vedlagt. Jeg har bidratt til skrivingen av denne parallelt med oppgavearbeidet. Tanken er at oppgaven skal gi en mer omfattende drøfting av problemstillingen, i tillegg til en bredere drøfting av hva syndromet er.

Materiale og metoder

Artiklene i del 1 er vesentlig funnet gjennom litteratursøk i PubMed, med søkeord som "serotonin syndrome," "heat stroke," "malignant neuroleptic syndrome," "malignant hyperthermia," "neuropathology," "brain pathology." Svært mange av artiklene er også funnet via referanselistene i andre artikler. Noe er også hentet fra relevante lærebøker. Jeg har lagt vekt på review-artikler av nyere data.

Det kliniske materialet i del to fikk jeg tilgang til fordi min veileder hadde vært involvert i obduksjonen i begge tilfeller. Det lot seg ikke gjøre å finne flere tilfeller der diagnosen var serotonergt syndrom. Jeg har lest gjennom journalopplysninger og obduksjonsrapportene, og diskutert disse med veileder. Siden jeg ikke deltok i undersøkelsen av selve materialet, beskriver jeg undersøkelsesmetodikken. Grundig informasjon om dette kan finnes i artikkelen vår. Det er veileder som har tatt de histopatologiske bildene.

Del 1 - litteraturgjennomgang

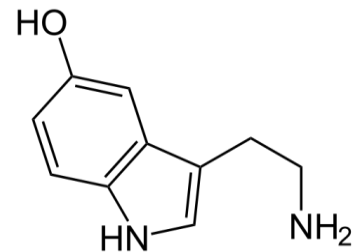
Serotonin

Serotonin, eller 5-hydroksytriptamin (5-HT), har vært kjent som nevrottransmitter siden 1940-tallet.¹ Den har tallrike og varierte effekter i kroppen, og kjennetegnes ved stor utbredelse og en stor variasjon i antall reseptorvarianter. Det har vært sagt at serotonin er "involvert i alt, men ansvarlig for ingenting."

Serotonin tilhører gruppen monoaminer, som kjennetegnes ved sine svært utbredte, modulerende effekter. Andre monoaminer er dopamin og noradrenalin.²

Distribusjon og funksjon

Serotonin finnes hovedsakelig tre steder i kroppen.

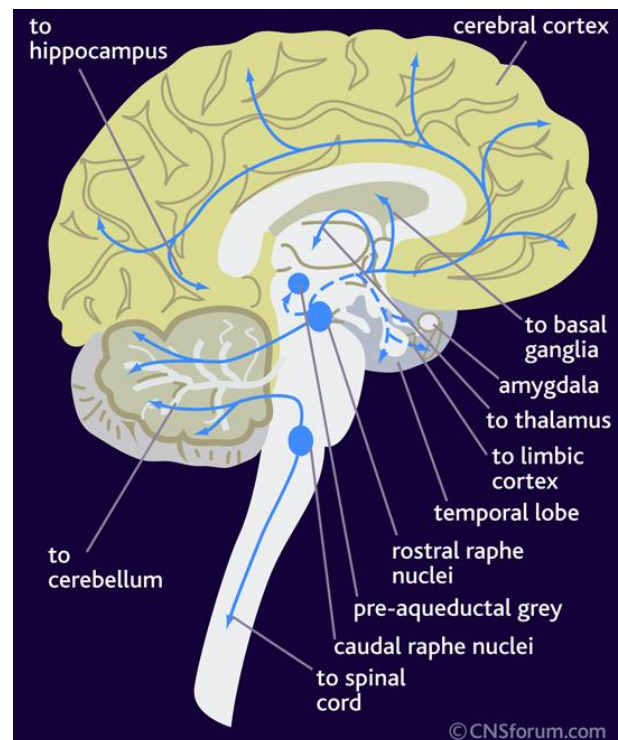


Figur 1. Serotonin. Kilde: Wikimedia.

I **gastrointestinaltraktus** finnes omtrent 90% av serotoninet i kroppen. Mesteparten lagres i enterokromaffin-celler, samt noe i nevroner i plexus myentericus. Serotonin stimulerer tarmmotilitet via flere reseptorer: 5-HT₂ direkte på glatte muskelceller, og 5-HT₃ og 5-HT₄ som eksiterer andre enteriske nevroner. De to sistnevnte reseptorene bidrar også til væskesekresjon, kvalme og oppkast. Serotonin bidrar til peristaltikken. I carcinoid syndrom, der hormonproduserende svulster gir en økt konsentrasjon av serotonin og andre signalstoffer i sirkulasjonen, kan en få symptomer som diaré, bronkokonstriksjon, flushing og hypotensjon.

I **blodplater** lagres mye serotonin. Dette slippes ut nær skadesteder.¹ 5-HT_{2a}-reseptoren gir blodplateaggregasjon, noe som fører til enda mer serotoninfrislipp fra blodplatene. Hvis endotelet i det aktuelle blodkaret er intakt, fører serotoninet fra blodplatene til vasodilatasjon slik at blodstrømmen opprettholdes. Der endotelet er skadd gir derimot serotonin vasokonstriksjon. Økt serotoninkonsentrasjon i sirkulasjonen gir først hypertensjon og så hypotensjon.

Serotonin har videre flere effekter på blodkar.¹ Store kar konstringeres oftest via 5-HT_{2a}. 5-HT₁ gir kontraksjon av store kar i kraniet. Denne effekten utnyttes ved medikamentell behandling av migrene, der serotonin-agonister brukes. Mye er ukjent om patofysiologien ved migrene, men en mener at disse stoffene gir kontraksjon av store blodkar og slik forhindrer eller kuperer anfall.

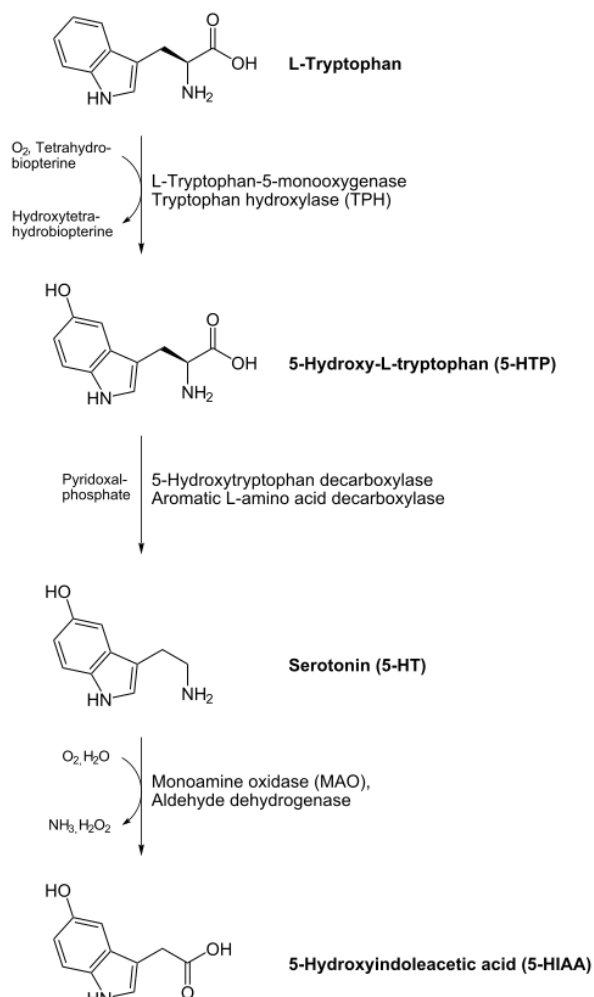


Figur 2. Serotonerge baner. Kilde: CNSforum.com

I **sentralnervesystemet**² finnes serotonerge nevroner samlet i rafekjernene i retikulær-substansen i hjernestammen. Disse nevronene sender utløpere til store deler av sentralnervesystemet. I sentralnervesystemet slippes serotonin ofte ut fra varikositeter, utbulinger på nevroner, og menes å

utøve mange av sine effekter ekstrasynaptisk. Retikulærsubstansens oppgaver dreier seg om fenomener som våkenhet, bevissthet, oppmerksomhet, appetitt og seksualfunksjon – altså svært overordnede, sentrale funksjoner.³

Rafekjernene sender nevroner både opp og ned i sentralnervesystemet, se figur 2. Nedover går det utløpere til ryggmargen, der de kan modulere smerteoppfattelse (dempe smerte), og fasilitere



Figur 3: Serotoninmetabolisme. Kilde: Wikimedia

sikrer at våkenhet etter en tid etterfølges av søvn.” Serotonin bidrar altså til våkenhet, men er samtidig sentral for å regulere søvn.²

Det er mange medikamenter og substanser som påvirker serotonin i sentralnervesystemet. For å motvirke kvalme etter radio- eller kjemoterapi brukes av og til serotonin-antagonister, som virker på kvalmesenteret i hjernestammen. De fleste antidepressiva fungerer ved å øke serotonin-konsentrasjonen utenfor nevronet og slik gi økt stimulering av serotonerge reseptorer. Videre menes $5-HT_{2a}$ -reseptoren menes å være viktig for effekten av hallusinogene rusmidler. En tror at stimulering av denne reseptoren gir tap av kortikal inhibisjon. Følgelig er det mange nevroleptika som er antagonister på $5-HT_{2a}$.¹

motorikk i forhornet. Serotonerge nevroner i den rafespinal banen kan indusere et platåpotensiale i motonevronene, slik at de sender aksjonspotensialer til musklene med jevn frekvens i en lengre periode etterpå.² Oppover går utløpere til mange steder, blant annet hypothalamus, talamus, hippocampus, cortex cerebri. Videre sendes efferenter til korncellelaget og molekylærlaget i cerebellum (disse aksonene inneholder hhv serotonin og noradrenalin), som antas å ha diffuse modulerende effekter. Med så utbredte forgreninger, er det tydelig at oppgavene til denne nevrotransmitteren er mer knyttet til overordnet regulering og mindre til presis detaljstyring.

Eksempelvis er det sett at hemming av serotonin-produksjon, eller ødeleggelse av rafekjernene, gir søvnløshet. Samtidig er det økt serotonerg aktivitet i våken tilstand og redusert ved søvn. Brodal forklarer dette paradokset med at serotonin sannsynligvis gir ”påvirkning på gen-nivå i søvnfremkallende nevroner i fremre del av hypothalamus. Dette kan være en homeostatisk mekanisme som

Metabolisme

Serotonin syntetiseres fra aminosyren tryptofan via to enzymatiske steg, se figur 3. Det første steget, katalysert av enzymet tryptofan hydroksylase, er hastighetsbegrensende. Syntesen reguleres ikke ved negativ tilbakekobling.² Nedbrytningen skjer ved monoamin oksidase (MAO). Konsentrasjonen ekstracellulært reguleres av serotonintransporteren SERT, som også kalles 5-HTT. Serotonin trenger ikke gjennom blod/hjerne-barrieren.² Eksogent tilført serotonin brytes ned før det når sirkulasjonen. Blodplatene produserer ikke selv serotonin, men plukker det opp fra blodet når de sirkulerer gjennom tarm.¹

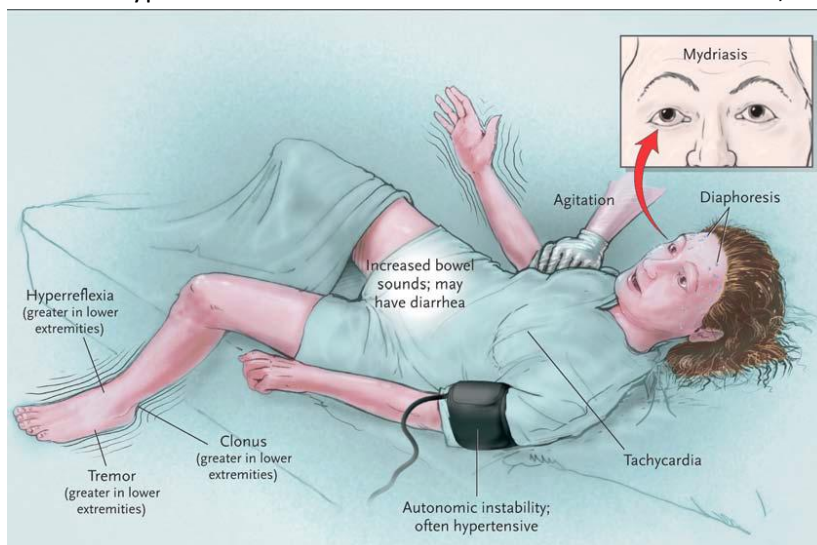
Reseptorer

Serotonin har stor variasjon av reseptortyper. 5-HT-reseptoren deles inn i sju hovedtyper. Noen av disse hovedtypene har subtyper, slik at det totale antallet separate reseptorer blir 14. De fleste reseptorene er metabotrope og virker via G-protein-koblede reseptorer, mens 5-HT₃-reseptoren er ionotrop og direkte påvirker ionestrømmen inn i cellene.¹

Serotonergt syndrom

Definisjoner

Serotonergt syndrom er en sykelig tilstand forårsaket av økt intrasynaptisk konsentrasjon av serotonin. Den ses som bivirkning etter medikamentbruk, oftest ved antidepressiva. Tilstanden beskrives typisk som en triade bestående av autonom instabilitet, nevromuskulære tegn/funn samt



Figur 4. Klinikk ved serotonergt syndrom. Kilde: NEJM 2005;352:1112-20

mentale forandringer.⁴ Alvorlighetsgraden varierer fra helt milde symptomer til livstruende tilfeller.^{5,6}

I engelskspråklig litteratur brukes flere begreper om denne tilstanden, hyppigst "serotonin syndrome" og "serotonergic syndrome." Enkelte forfattere foretrekker betegnelsen "serotonin toxicity." Det hevdes at uttrykket syndrom er for upresist. Ordet toksisitet

kommuniserer klarere at man oppfatter tilstanden som resultatet av en "overdose" av serotoninerg stimulering.⁷ Dette er et interessant moment, men i tråd med tidligere publikasjoner på norsk⁵ velger jeg å hovedsakelig bruke betegnelsen serotonergt syndrom i denne oppgaven.

Forekomst

Det er vanskelig å si noe sikkert om forekomsten av tilstanden, blant annet fordi syndromet er forholdsvis lite kjent. I engelsk allmennpraksis kjente 85% av legene ikke til tilstanden. Man fant der

en insidens på omtrent 0.5 per 1000 pasientmåneder for visse antidepressiva.⁸ I Norge har Legemiddelverket registrert 2390 bivirkningsmeldinger på gruppen antidepressiva. Av disse er 21 rapport med bivirkningen "serotonin syndrome."⁹ Det synes rimelig å anta at en del av de andre rapportene også kunne vært klassifisert som milde tilfeller av syndromet.

De medikamentene som kan gi syndromet er svært vanlige i bruk. Antall registrerte brukere av alle antidepressiva i Norge i 2009 var 292 219. Av disse brukte over tusen en form for monoamin oksidase-hemmer,¹⁰ som gir spesielt stor risiko for å utvikle serotonergt syndrom kombinert med et utall andre medikamenter. Siden disse medikamentene er så mye brukt, til dels i en pasientpopulasjon (deprimerte) som er utsatt for overdoseproblematikk, og siden syndromet er såpass ukjent, er det all grunn til å tro at forekomsten er underrapportert.

Historikk og etiologi

Serotonergt syndrom har vært kjent i litteraturen siden 60-tallet. Høye doser tryptofan, forgjengeren til serotonin, ble gitt til henholdsvis friske forsøkspersoner og rhesus-aper, og hos begge fremkom da bestemte nevrologiske funn. Pasienter som brukte monoamin oksidase-hemmere (MAOI) og deretter ble gitt tryptofan, utviklet tilsvarende nevrologiske funn i tillegg til diaforese (=profus svette) og en følelse av svimmelhet og beruselse. Man fikk etter hvert fastslått at det var serotonin som var ansvarlig for disse funnene og symptomene. I klinikken ble det beskrevet tilfeller der kombinasjonen av MAOI og trisykliske antidepressiva førte til et lignende bilde, og flere pasienter døde av dette.¹¹

Mange ulike medikamenter og medikamentklasser er beskyldt for å kunne utløse serotonergt syndrom. Et fellestrekk ved de impliserte medikamentene er at de er "serotonerge," det vil si at de virker inn på serotonin-systemet i hjernen ved å (indirekte eller direkte) øke stimuleringen av serotonin-reseptorer. Noen av stoffene hindrer nedbrytning av serotonin i nevronet. Andre hindrer at serotonin tas opp igjen fra virkestedet utenfor nevronet, og noen menes å gi frislipp av serotonin fra intrasynaptiske vesikler. De fleste av medikamentene brukes som antidepressiva.

Serotonergt syndrom ses ofte etter kombinasjoner av flere medikamenter som øker serotonin-konsentrasjonen. Spesielt viktig er kombinasjonen av hemmere av hhv. nedbrytning og reopptak (MAOI og SSRI). Disse to medikamentene sammen vil ofte gi et spesielt alvorlig serotonergt syndrom. Syndromet kan dog også ses ved bruk av enkeltmedikamenter – da gjerne ved overdoser. I slike tilfeller blir gjerne tilstanden mindre alvorlig. I et stort klinisk materiale med SSRI-overdoser så man ingen tilfeller av livstruende forgiftning.⁷ Forskjellige medikamenter innen hver gruppe kan ha forskjellig evne til å utløse serotonergt syndrom.¹²

Symptomene ved serotonin-toksisitet kommer som oftest raskt (innen seks timer) etter behandlingsoppstart, doseendring eller overdose. Symptomene menes å vedvare så lenge medisininntaket fortsetter.⁴

Det er også mulig med interaksjoner med stoffer som hindrer metabolisme av serotonerge stoffer. Eksempelvis skal erytromycin, som inhiberer CYP3A4, ha gitt serotonergt syndrom sammen med et SSRI.¹³

Tabell 1. Medikamenter og substanser som kan gi serotonergt syndrom ^{3,7,11,12,14, 15, 16, 17}

Gruppe	Virkestoff	Salgsnavn	Merknader
<u>NEDBRYTNINGSHEMMERE</u>			
<i>Ikke-selektive MAO-hemmere:</i>			
	Phenelzin trancylpromin isocarboxid	(registreringsfritak)	Stort potensiale for serotonerge bivirkninger. Binder irreversibelt.
<i>Selektive MAO-hemmere (MAOI):</i>			
	Moklobemid	Moklobemid Aurorix	Ikke symptomer ved overdose alene, svært farlig når kombinert med mange andre stoffer.
	Selegilin	Selegilin Eldepryl	Brukes mot parkinsonisme. Rapportert interaksjoner med TCA og SSRI.
<i>Andre stoffer med MAOI-aktivitet:</i>			
	Linezolid	Zyvoxid	Antibiotikum. Fare for serotonergt syndrom ved kombinasjoner.
	Metronidazol	Flagyl	Har MAOI-aktivitet. Teoretisk fare for serotonergt syndrom ved kombinasjoner, men ingen publiserte kasuistikker.
	Procarbazine Methylthionium (metylenblått)	Natulan	Kjemoterapeutikum. Registreringsfritak. Brukes som fargestoff blant annet ved paratyroidektomi. Har gitt serotonergt syndrom kombinert med antidepressiva.
<u>REOPPTAKSHEMMERE</u>			
<i>Tricykliske antidepressiver:</i>			
	Imipramin		
	Trimipramin	Trimipramin	
	Klomipramin	Anafranil Klomipramin	
	Amitriptylin	Sarotex	Brytes ned til aktive metabolitter, bl.a. nortriptylin. Angivelig kun svak reopptakshemming av serotonin
	Nortriptylin	Noritren	
	Doxepin	Sinequan	
<i>Selektive serotoninreopptaks-hemmere (SSRI):</i>			Moderate symptomer i overdose, potensielt dødelig ved MAOI-kombinasjoner
	Fluoxetine	Fluoxetin Fontex	
	Fluvoxamine	Fevarin	
	Paroxetine	Paroxetin Seroxat	
	Citalopram	Citalopram Cipramil	
	Escitalopram	Cipralex	
	Sertraline	Sertralin Zoloft	
<i>Selektive noradrenalin-/serotonin-reopptakshemmere (SNRI):</i>			
	Venlafaxin	Efexor	Kun svak reopptakshemming, men mange tilfeller av serotonergt syndrom. Gir muligens frislipp av serotonin.
	Duloksetin	Cymbalta Yentreve	
	Sibutramin	Sibutramin Reductil	Vektreduksjonsmiddel. Fare for interaksjoner.
<u>STOFFER SOM GIR FRISLIPP AV 5-HT</u>			
<i>Opioider (phenylpiperidin-typen):</i>			
	Tramadol	Tramadol Nobligan	
	Fentanyl	Fentanyl Durogesic	

		Instanyl osv.	
	Metadon	Metadon	
	Petidin	Petidin	
	Meperidin		
	Dextromethorphan	Dexofan hostesaft (registreringsfritak)	
	Dextropropoxyphene	Aporex	
	Pentazocine		
Rusmidler:			
	5-MDMA ("Ecstasy")		Kan gi serotonergt syndrom, milde symptomer når alene, skumlere når kombinert med MAOI. SSRI skal beskytte mot serotonin-toksisitet.
	Amfetamin		
RESEPTOR-ANTAGONISTER			
Alfa2-antagonister:			
	Mianserin	Mianserin Tolvon	Omdiskutert om stoffet kan gi serotonin-toksisitet. Gir frislipp av noradrenalin. Antagonist på 5-HT _{2a} .
	Mirtazapin	Mirtazapin Remeron Remeron-S	Samme som over.
5-HT_{1a}-agonist:	Buspiron	Buspiron	Omdiskutert.
DIVERSE STOFFER			
	Tryptofan		Selges som kosttilskudd, svak antidepressiv effekt.
	Litium		Har gitt serotonergt syndrom sammen med venlafaxin. Usikkert om det skyldes interaksjon eller nedsatt renal sekresjon av venlafaxin.
Triptaner	(alle)	(alle)	I følge noen rapporter fare for serotonergt syndrom, svært omdiskutert

Konvulsiv ergotisme¹⁸

Enkelte har funnet likhetstrekk mellom serotonergt syndrom og en tilstand som herjet Europa fra tidlig middelalder av, kalt "konvulsiv ergotisme." Denne sykdommen forekom i epidemier i områdene øst for Rhinen før det 20. århundre. Årsaken til tilstanden var at kornavlinger (spesielt rug) ble infisert av soppen *claviceps purpurea*, som ble spist av mennesker. Denne soppen produserer over førti forskjellige ergot-alkaloider. Blant disse er ergotamin kjent fra migrenebehandling. Symptomene var blant annet parestesier/smerter fra ekstremitetene, vridninger av trunkus og ekstremitetene, sløvhet, hallusinasjoner, kraftig svette, feber, muskelstivhet, rykninger. Dødeligheten ble angitt til 10-20%. Den siste epidemien av konvulsiv ergotisme, med over 12 000 syke, forekom i Russland i 1926-27. Nye rutiner for kornbehandling har gjort at tilstanden ikke forekommer lenger.



Figur 5. Rug. Kilde: Wikimedia

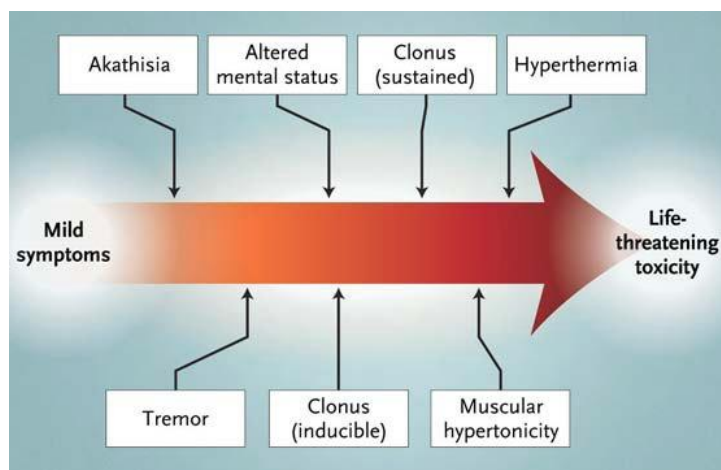
Symptomer og funn

Klinisk består serotonergt syndrom av tre komponenter: autonome forstyrrelser, forandringer i mental status og nevromuskulære tegn og funn. Klinikken kan imidlertid variere mye, og alle tre komponentene trenger ikke være til stede ved hvert tilfelle. Hvor uttalte symptomene er vil også avhenge av alvorlighetsgraden. Det er beskrevet mange tilfeller av serotonergt syndrom med dødelig utgang.⁵ Det typiske er at symptomene oppstår rimelig raskt etter at en har begynt på medikamenter eller endret dosen.¹⁹

Tabell 2. Symptomer og funn ved serotonergt syndrom²⁰

Autonome forstyrrelser	Mentale forandringer	Nevromuskulære tegn og funn (spesielt i underekstremitetene)
Diaforese (profus svette) Hypertermi Takykardi Mydriasis Diaré ⁴	Agitasjon Delir (forvirring)	Klonus, spontan eller induserbar Hyperrefleksi Rigiditet (spesielt trunkal) Økt muskeltonus (hypertoni) Tremor

I milde tilfeller kan symptomene være forholdsvis uspesifikke, med for eksempel tremor, mydriasis og hyperrefleksi. I alvorligere tilfeller begynner vitale funksjoner å bli påvirket, med tachykardi, hypertensjon og hypertermi. I de alvorligste tilfellene er det svær hypertermi, ustabilt blodtrykk, agitert delir og muskelrigiditet, og respirasjonssvikt, rhabdomyolyse og sjokk kan være potensielt dødelige konsekvenser.⁴



Figur 6. Progresjon av symptomer ved serotonergt syndrom. Kilde: NEJM 2005;352:1112-20

Diagnostiske kriterier

Det finnes ingen enkel test eller prøve som kan diagnostisere SS. Flere forslag til diagnostiske kriterier er publisert.¹¹ De opprinnelige Sternbach-kriteriene er kritisert for å ikke være sensitive eller spesifikke nok.¹² En australsk forskergruppe har publisert et nytt forslag, basert på en klinisk-toksikologisk database med over to tusen kasuistikker.²⁰ Man har da funnet ut at følgende kliniske kjennetegn er spesifikke for serotonergt syndrom: : klonus, agitasjon, diaforese, tremor, hyperrefleksi, hypertoni, hypertermi og rigiditet. Temperatur over 38.5 grader og/eller markert hypertoni eller rigiditet (spesielt trunkal) skal kjennetegne pasienter med økt risiko for å utvikle alvorlig serotonergt syndrom. Sensitiviteten oppgis til 84% og spesifisiteten til 97%.²⁰

Hunter-kriteriene:

(Hunter Serotonin Toxicity Criteria: Decision Rules.²⁰

Skjemaet fungerer på følgende måte: hvis et eller flere av spørsmålene under kan besvares med ja, har pasienten serotonergt syndrom. Hvis svaret på alle er nei, har pasienten ikke serotonergt syndrom.

Grunnforutsetningen er at pasienten har inntatt en kjent serotonerg substans, opp til fem uker før sykdomsdebut.⁴

Har pasienten..

1. spontan klonus?
2. induserbar klonus, OG agitasjon ELLER diaforese?
3. okulær klonus, OG agitasjon ELLER diaforese?
4. tremor og hyperrefleksi?
5. hypertoni/rigiditet og temperatur over 38 grader Celsius OG okulær klonus ELLER induserbar klonus?

Differensialdiagnostikk

Det kan være vanskelig å skille serotonergt syndrom fra andre tilstander. De mest aktuelle differensialdiagnosene er malignt nevroleptika-syndrom³³ og antikolinerg forgiftning.³² En god legemiddelanamnese vil naturlig nok være viktigst i å avklare diagnosen. I tillegg vil noen symptomer og funn være spesielt hjelpsomme.

Tabell 3 Kliniske kjennetegn ved serotonergt syndrom og beslektede tilstander¹³

	Nevromuskulært	Hud	Bevissthet	Gastrointestinalt	Tid til debut
Serotonergt syndrom	Rigiditet, hyperrefleksi, klonus	Profus svette	Agitert delir initialt	Diaré	Rask
Malignt nevroleptika-syndrom	Blyrørsrigiditet, bradyrefleksi	Profus svette	Nedsatt	Normale eller sparsomme tarmlyder	Saktere
Antikolinerg forgiftning	Evt kramper	Tørr, varm hud	Agitert delir initialt	Sparsomme tarmlyder	Raskt
Malign hypertermi	Rigiditet, hyporefleksi	Profus svette	Agitasjon (er ofte anesteserte)	Sparsomme tarmlyder	Svært raskt

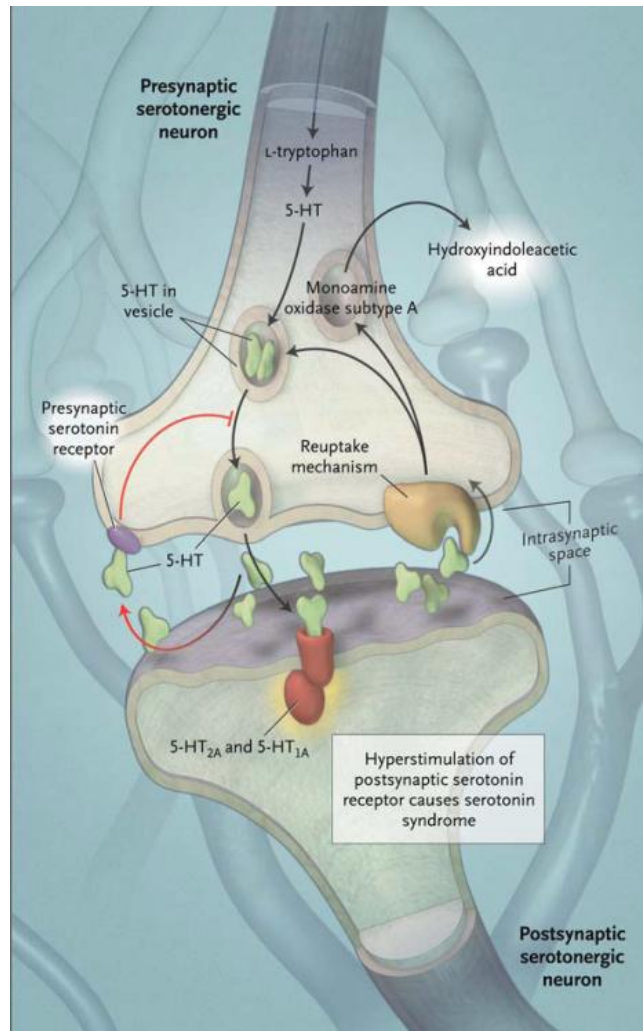
Patofysiologi

Årsaken til serotonergt syndrom er økt konsentrasjon av serotonin i sentralnervesystemet og dermed økt aktivering av serotonerge reseptorer. Det skal altså ikke være snakk om en idiosynkratisk reaksjon slik som ved malignt nevroleptika-syndrom, men en forutsigbar konsekvens av økende serotonin-konsentrasjon. Mengden serotonin avgjør hvilke symptomer som oppstår. Syndromet forekommer utelukkende hos personer som inntar substanser som virker inn på det serotonerge systemet.⁷

Dyreforsøk tyder på at det skal svære økninger i serotonin-konsentrasjonen til for å gi de alvorligste variantene av syndromet – opp mot 50-60 X økning. Det kan se ut som om serotonin-frislippet skjer i to faser, der medikamentene er ansvarlige for den første økningen i konsentrasjon. Deretter fører en positiv tilbakekoblingsmekanisme, mediert via 5-HT_{2a}-reseptoren og glutamat, til serotonin-frislipp.²¹

Symptomene og funnene ved serotonergt syndrom medieres gjennom flere reseptorer. Det er mulig at 5-HT_{1a} gir de tidlige manifestasjonene, spesielt nevromuskulære tegn og funn. Sannsynligvis er 5-HT_{2a} helt sentral for symptombildet i alvorlige tilfeller.^{21,22} Det er ikke sikkert at serotonin direkte er ansvarlig for alle manifestasjonene av syndromet, men at andre neurotransmittere kan være involvert på forskjellige måter. Blant annet er det vist at stort serotoninoverskudd gir frislipp av noradrenalin, dopamin og glutamat i fremre hypothalamus.²² Glutamat kan spille en rolle i positiv tilbakekobling som øker serotonin-konsentrasjonen.²¹

Det er trolig hypertermien og muskelrigiditeten som er de farligste manifestasjonene av serotonergt syndrom. Serotonerge nevroner fra rafekjernene regulerer motorikk i forhornet ved å indusere platåpotensialer i motonevroner.² Det er sannsynlig at dette er viktig for å frembringe hyperrefleksi, klonus og økt tonus i muskulaturen.



Figur 7. Serotonerg synapse. Kilde: NEJM 2005;352:1112-20

Når det gjelder hypertermien, spiller den økte muskelaktiviteten en sentral rolle ved å gi økt varmeproduksjon. Det hevdes imidlertid at hypertermien ved serotonergt syndrom ikke utelukkende skyldes økt motorisk aktivitet.²¹ En mulighet er at hypertermien ved serotonergt syndrom skyldes påvirkning av temperaturregulering i hypothalamus. Serotonin har en rolle i hypothalamisk regulering av kroppstemperaturen. Det er mulig at stimulering av temperaturreguleringssenteret i hypothalamus bidrar til hypertermi via frikobling av elektrontransportkjeden i muskelceller.¹⁹

Sentralnervøs stimulering er altså det sentrale i patogenesen til serotonergt syndrom. Det er dog mulig at perifer stimulering av serotonin-reseptorer også har en viss rolle. Diaré og kvalme kan skyldes lokale effekter i GI-traktus. Det er vist at stimulering at 5-HT_{2a}-reseptorer på selve muskelcellene kan gi kontraksjon,²³ og kanskje kan dette spille en rolle i utvikling av rigiditet. Forstyrrelsene i blodtrykk kan både skyldes sentrale og perifere effekter, da det finnes serotonin-

reseptorer på blodkar. Og kanskje kan en direkte effekt på blodplater (serotonin gir trombocyttaggregasjon) spille en rolle i utviklingen av DIC?

Komplikasjoner som kan oppstå i alvorlige tilfeller av serotonergt syndrom er rhabdomyolyse, metabolsk acidose, disseminert intravasal koagulasjon med mer. Rhabdomyolysen skyldes sannsynligvis energimangel i muskelen, grunnet overaktivitet og muligens frikobling av elektrontransportkjeden. Denne, sammen med hypertermien, kan så bidra til at DIC inntreffer. Hypertermien gir muligens også hjerneskade *per se* (se senere i oppgaven), og defekt autonom regulering gir sirkulasjonsproblemer og bidrar til acidosen. Rigiditeten kan også gi respirasjonshemming.¹²

Behandling og forebygging

Det finnes ikke randomiserte kontrollerte studier om behandlingen av serotonergt syndrom. Behandlingsanbefalinger baseres kun på klinisk erfaring, publiserte kasuistikker og basal farmakologisk kunnskap, med den usikkerheten det medfører.

Spektrumet av symptomer og funn ved serotonergt syndrom er stort. Grunnleggende i all behandling er å fjerne den utløsende årsaken. Hvis det er snakk om overdose, kan ventrikkelskylling og aktivt kull være aktuelt. Videre behandling avhenger av alvorlighetsgraden av syndromet. Bestanddeler i behandlingen kan være symptomlindring av kvalme, uro og delir, støttebehandling ved sirkulasjons- og/eller respirasjonssvikt, temperatursenkende behandling og bruk av spesifikke serotonin-antagonister.

Milde tilfeller

I de mildeste tilfellene kan det være tilstrekkelig å bare seponere medikamentet. Det kan være klokt å observere pasienten noen timer for å forsikre seg om at ikke alvorligere symptomer dukker opp. En kan forvente tilfriskning innen 24 til 72 timer.⁸

Mer uttalte tilfeller

Hvis pasienten er agitert anbefales det å bruke benzodiazepiner. I tillegg til symptomlindringen bedrer benzodiazepiner overlevelse i dyremodeller,¹² muligens ved å dempe adrenerg aktivering og hypertermi.⁴ Videre er de trygge i bruk, da de ikke er kontraindisert ved tilstander som serotonergt syndrom kan forveksles med – slik som malignt nevroleptika-syndrom.¹⁹

De alvorligste tilfellene

Disse pasientene bør sannsynligvis få en serotonin-antagonist, se tabellen under. Som nevnt er det mulig at en 5-HT_{2a}-mediert positiv tilbakekoblingsmekanisme er viktig i patogenesen i de alvorligste tilfellene, og ved å gi en 5-HT_{2a}-antagonist kan man teoretisk sett stoppe en ond sirkel.

Alvorlige komplikasjoner kan oppstå hos denne pasientgruppen. Pasientene kan ha svær hypertermi, over 41 grader Celsius. Autonom instabilitet kan gi dem svær hypertensjon og takykardi, før de raskt faller og går i sjakk. I tillegg kan rigiditet gi respirasjonsvansker.⁴ De kan utvikle rhabdomyolyse, disseminert intravasal koagulasjon og organsvikt. Behandlingen bør derfor foregå på en intensivavdeling.

Hypertermien er farlig i seg selv, da den sannsynligvis kan gi hjerneskade (se del 2 av oppgaven), og kan lede til koagulasjonsforstyrrelser og organsvikt. Det anbefales at man går radikalt til verk for å senke temperaturen. Antipyretika skal ikke ha særlig effekt. Det anbefales lav tersker for bruk av muskelrelaksantia, sedasjon og intubasjon, av flere grunner. For det første vil redusert muskelaktivitet bidra til å senke temperaturen, og for det andre kan det bidra til å redusere rhabdomyolyse. Dessuten vil det ofte være nødvendig rett og slett fordi rigiditeten ved serotonergt syndrom hindrer respirasjonen. Det anføres at succinylcholin ikke anbefales til dette formålet grunnet risiko for hyperkalemi på grunn av rhabdomyolyse.¹²

Det er mulig at frikobling av elektrontransportkjeden i muskulatur bidrar til hypertermien ved serotonergt syndrom. Muskelrelaksasjon vil neppe hjelpe på dette, og nedkjøling bør sannsynligvis ha en fremtredende plass i behandlingen.¹⁹ Dette er en behandling som er godt kjent fra heteslag.

Serotonin-antagonister – motgift

Mange forskjellige stoffer har vært forsøkt i behandlingen av serotonergt syndrom, med forskjellige begrunnelser. Dokumentasjonen er jevnt over dårlig. Noe kunnskap kommer fra dyreforsøk, som dels omhandler ecstasy-forgiftning. Der det er behov for motgift, er cyproheptadin eller klorpromazin å foretrekke. Videre kan olanzapin, klozapin eller evt karvedilol forsøkes.

Tabell 4: stoffer som er forsøkt brukt mot serotonergt syndrom^{4,12,14,19,22}

Virkestoff	Salgsnavn	Relevant virkemåte	Merknader
Cyproheptadine	Periactin (godkjenningsfritak)	5HT _{2a} -antagonist. Antihistamin.	Foretrukket behandling, har god effekt i publiserte kasuistikker. Gis peroralt, evt i sonde.
Klorpromazin	Largactil (godkjenningsfritak)	Nevroleptikum. 5HT _{2a} -antagonist.	Foretrekkes når parenteral behandling er nødvendig. Fare for hypotensjon, væske må gis.
Olanzapin / klozapin	Zyprexa/olanzapin Leponex/Clozapin	Atypiske nevroleptika 5HT _{2a} -antagonister.	Anbefales på grunnlag av virkemåte, men lite klinisk erfaring. Påvist effekt i dyrestudie av MDMA-intoksikasjon.
Karvedilol	Carvedilol	Alfa- og beta-blokker.	Effekt mot hypertermi og rhabdomyolyse i dyremodell av MDMA-intoks. Hemmer frikobling?
Ketanserin	Sufrexal (godkjenningsfritak)	5HT _{2a} -antagonist. Antihypertensivum.	Foreslått på empirisk grunnlag, mangler klinisk erfaring.
Metysergide	Deseril (godkjenningsfritak)	Serotonin-antagonist	Foreslått på empirisk grunnlag, mangler klinisk erfaring.
Dantrolen	Dantrium (godkjenningsfritak)	Hemmer frislipp av Ca ²⁺ fra sarkoplasmatiske retikulum	Bedrer ikke overlevelse i dyremodeller. Anbefales ikke.
Propranolol	Pranolol Inderal Retard	5HT _{1a} -antagonist	Fare for hypotensjon, virker på "feil" reseptor. Hindrer ikke hypertermi hos rotter. Anbefales ikke.
Bromokriptin	Parlodel	Dopaminagonist	Skal ha gitt forverrelse av serotonerge symptomer. Anbefales ikke.

Forebygging

Det viktigste forebyggende tiltaket er at leger som forskriver antidepressiver er klar over at serotonergt syndrom finnes, slik at de kan unngå uheldige interaksjoner, og rådgi pasientene om medikamenter og substanser de bør holde seg unna. Det er også viktig å kjenne til hvor lang tid en bør la det gå fra en seponerer et serotonergt medikament til en begynner på et nytt. Enkelte stoffer, som fluoxetin, har svært lang halveringstid.⁸

Del 2 – nevropatologiske aspekter ved serotonergt syndrom

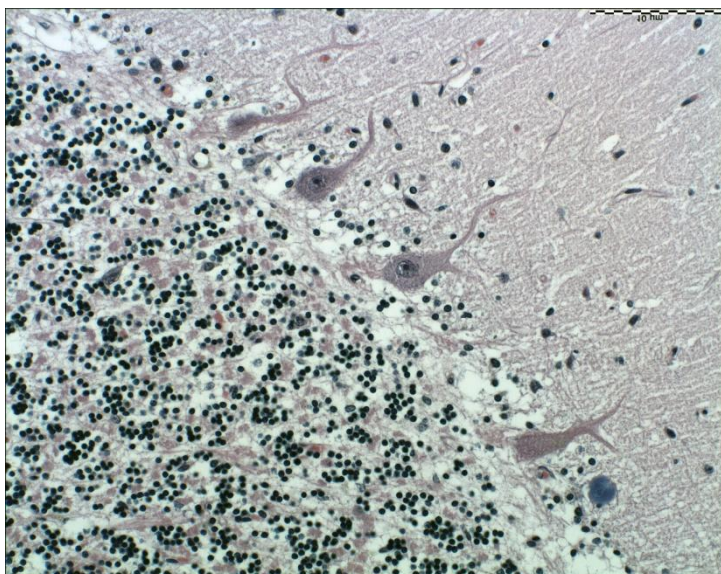
I det følgende presenteres undersøkelsen av to pasienter som døde av serotonergt syndrom. Begge ble undersøkt ved patologisk-anatomisk avdeling ved Ullevål sykehus. Litteratursøk har ikke fremskaffet tidligere publikasjoner som omhandler nevropatologiske funn ved serotonergt syndrom.

Resultater

Kilden til opplysningene er pasientenes journaler samt obduksjonsrekvisisjon og obduksjonsrapporten. Pårørende har gitt tillatelse til publikasjon.

Kasus 1

En 58 år gammel kvinne som brukte cipramil (citalopram, et SSRI) og sarotex (amitriptylin, et tricyclisk antidepressivum) ble søvnig, ør og fikk redusert allmenntilstand. Etter noen dager falt hun og fikk et stort kutt i bakhodet. Ved ankomst til sykehuset var hun klar mentalt og afebril. Etter suturering ble hun imidlertid økende forvirret og urolig. Hun fikk i følge innkomstjournalen apraksi, rykninger i overkroppen og nystagmus. Hun ble lagt inn på intensivavdeling, hvor hun fikk svær hypertermi opp mot 42 grader Celsius, hypotensjon og respirasjonsproblemer. Hun ble intubert, og utviklet så rhabdomyolyse, nyresvikt og hadde lave trombocytter. Grunnet vedvarende hypertermi ble det i flere omganger forsøkt dantrolen, som bidro til å senke temperaturen noe.



Figur 8. Kontrollbilde, cerebellum, 64 år gammel mann. Det ses flere Purkinjeceller midt i bildet.

Hun forble bevisstløs i to og en halv måned inntil hun døde. Under oppholdet på intensivavdeling ble hun utredet svært bredt for tallrike tilstander av medisinere og nevrologer uten at man kom frem til noen sikker diagnose. Man utelukket blant annet malign hypertermi, malignt nevroleptika-syndrom og carcinoid-tumor. Serotonergt syndrom ble tidlig foreslått som mulig årsak med bakgrunn i hennes medikamentbruk.

Obduksjon med nevropatologisk undersøkelse

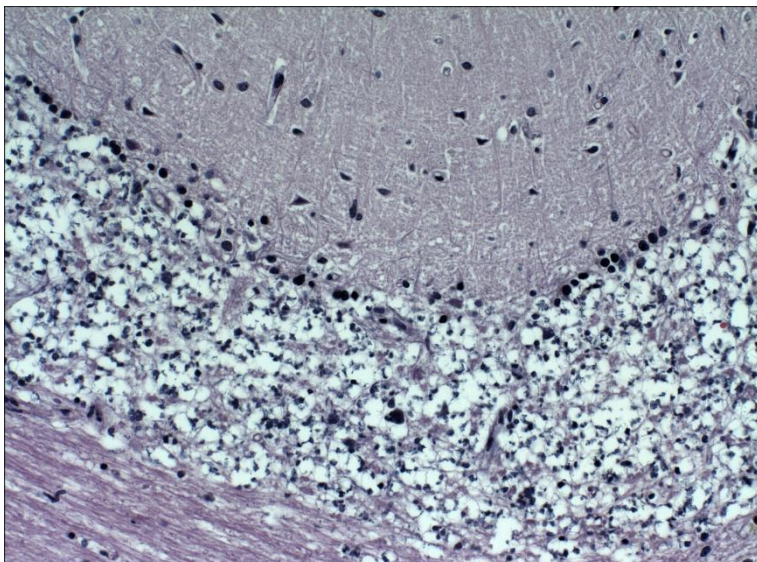
Nevropatologisk undersøkelse påviste i cerebellum subtotalt tap av purkinjeceller, noe tap av kornceller og tap av myelin i hvit substans. I mesencephalon så man degenerasjon av aksoner og sekundær gliose. Det ble funnet et lakunært infarkt i thalamus nær en fortykket og forkalket liten arterie, og degenererende aksoner og gliose i hvit substans. Videre så man spredte små inflammatoriske infiltrater som inneholdt granulocytter på diverse steder i sentralnervesystemet. Det var ikke holdepunkter for generell betennelse i hjernevevet.

Det kunne ikke påvises degenerasjon av spesifikke signalveier, eller av strukturer som er involvert i serotonerg transmisjon. Funnene ble tolket slik at tap av purkinjeceller og forandringer i hvit substans kunne være forandringer oppstått tidlig i sykdomsforløpet, mens infarkt og

betennelsesinfiltratene var tilkommet senere under intensivoppholdet. Ved opduksjonen kunne det ikke påvises annen dødsårsak.

Diagnostiske overveielser

Pasienten brukte to serotonerge medikamenter, og utviklet et sykdomsbilde med flere funn og symptomer som kan passe godt med serotonergt syndrom. Rykninger i overkroppen og nystagmus



Figur 9. Cerebellum hos kasus 1. Fravær av Purkinjeceller.

kan kanskje tolkes som henholdsvis myoklonus og okulær klonus, som er typiske nevrologiske funn ved tilstanden. Hun hadde også autonome forstyrrelser i form av svær hypertermi, og hun hadde påvirket bevissthet med uro og forvirring. Det er ukjent om det hadde vært forandringer i doseringen eller bruken av hennes antidepressiva den siste tiden. Likevel synes diagnosen serotonergt syndrom å være rimelig sikker.

Kasus 2

En 59 år gammel mann sto på Sarotex 20 mg X 2, Remeron (mirtazapin) 30 mg X 2 og Xanor (alprazolam) 1 mg X 1 på grunn av angst og depresjon. Han hadde fra tidligere hepatitt A og B samt hemokromatose.

Etter ei ukes sykehistorie med feber, slapphet, hodepine og mye muskelverk ble han lagt inn på lokalsykehus. Han hadde da blitt observert forvirret og ute av stand til å stå oppreist. Ved innleggelse hadde han takypne, takykardi, temperatur 39.6 og utspilt abdomen. Mistanken ved innleggelse gikk i retning av infeksjon. Han hadde leukocytose, men ingen CRP-stigning, og negative blodkulturer. Han hadde knatrellyder over lungene, og en CT-undersøkelse viste dilatert colon. Bevisstheten ble redusert, blodtrykket falt, respirasjonsfrekvensen gikk ned og han ble høyfebril. Transaminaser steg, og han fikk ikterus. Deretter utviklet han DIC og multiorgansvikt, og døde etter to dagers innleggelse.

Ved analyse av perifert blod tatt ved obduksjon fant man konsentrasjoner av amitriptylin og nortriptylin i mulig toksisk område, som kan være ledsaget av forgiftningsreaksjoner. Konsentrasjonen av mirtazapin lå i terapeutisk område.

Obduksjon med neuropatologisk undersøkelse

Det ble funnet uttalt leversteatose. Ingen holdepunkter for pneumoni eller annen infeksjon. Ved mikroskopisk neuropatologisk undersøkelse ble det påvist atrofi av cerebellum, med betydelig tap av Purkinjeceller, noe tap av kornceller samt gliose. En så noen eosinofile nevroner i cortex cerebelli og dype cerebellare kjerner. Annen patologi ble ikke sett i hjernen.

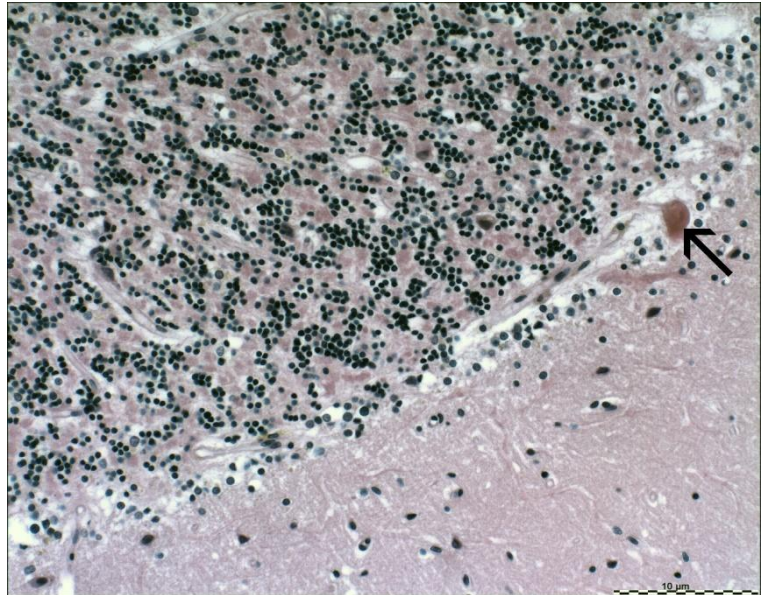
Diagnostiske overveielser

Diagnosen serotonergt syndrom ble satt på bakgrunn av hypertermi, forvirring og hans medikamentanamnese. Nevrologisk undersøkelse er ikke beskrevet ved innkomst, men han hadde tilsynelatende nevrologiske problemer i form av problemer med å stå. Han brukte to serotonerge medikamenter, hvorav et hadde høy konsentrasjon i blodprøve. En kan spekulere i om hans dårlige leverfunksjon har bidratt til sykdomsbildet. Både Sarotex og Remeron metaboliseres i lever.

Det er vanskelig å si sikkert i hvilken grad Remeron har bidratt til sykdomsbildet, da noen forfattere betviler at dette kan gi serotonergt syndrom.²² Men serotonergt syndrom er vanligere ved kombinasjoner av medikamenter. Det er også noe diskusjon om amitriptylin har sterk nok binding til serotonin-transportøren (SERT) til at dette kan bidra til serotonergt syndrom. Det er dog publisert kasuistikker der amitriptylin skal ha bidratt til serotonergt syndrom. Tilfellet ble meldt til Statens legemiddelverk som vurderte at det forelå en sannsynlig sammenheng mellom bruken av medikamentene og dødsfallet.

Oppsummering av resultater

Hos begge pasientene fant en atrofi av cerebellum, med betydelig tap av purkinjeceller samt noe tap av kornceller. I tillegg så en nevrontap i cerebellum-kjernene. Hos kasus 1 så en i tillegg et infarkt, og inflammatoriske forandringer. De sistnevnte funnene tolkes som resultatet av komplikasjoner etter et langt opphold på intensivavdeling. Det ble ikke funnet celledetap eller celleforandringer i verken hippocampus eller cortex cerebri hos de to pasientene. Dette er cellegrupper som sammen med Purkinjecellene er kjent for å være sensitive for hypoksi.

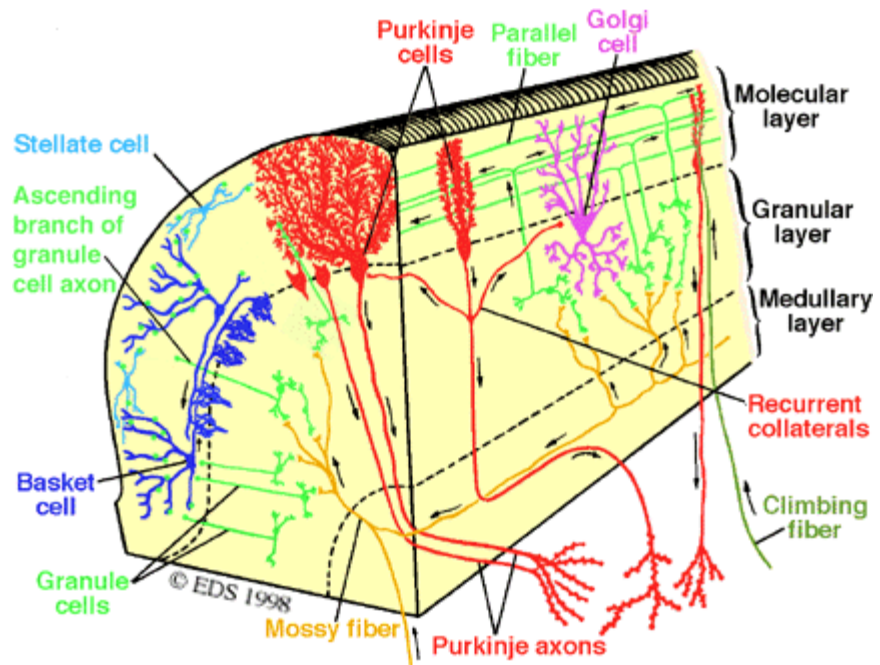


Figur 10. Cerebellum, kasus 2. Subtotalt tap av Purkinjeceller, pilen indikerer mulig nekrotisk Purkinjecelle.

Diskusjon

Det har ikke vært publisert resultater fra neuropatologisk undersøkelse av serotonergt syndrom tidligere, så disse kasuistikkene utgjør et interessant materiale. Noen forfattere hevder at overlevende ikke har sekveler¹², men disse to kasuistikkene illustrerer at det sannsynligvis skjer en spesifikk lillehjerneskada ved alvorlige tilfeller av serotonergt syndrom.

Cerebellums funksjoner knytter seg til motorikk. Lillehjernen mottar et enormt antall afferente fibre. Informasjonen i disse integreres, og så er det Purkinjecellene som står for den efferente forbindelsen til resten av sentralnervesystemet – via cerebellarkjernene. Lesjoner i cerebellum gir problemer med koordinasjon, balanse og sammensatte bevegelser.² Det er mulig at pasienter som overlever alvorlig serotonergt syndrom kan ha nettopp slike problemer.



Figur 11. Cerebellums tre lag: molekylærlaget, Purkinjecellelaget og korncellelaget. Våre pasienter hadde svinn av Purkinjeceller og kornceller (=granule cells)

Det er interessant at begge pasientene hadde svinn av Purkinjeceller og kornceller i cerebellum, mens det ikke kunne påvises nevrontdød i hippocampus og cortex cerebri. Disse nevronene er kjent for å være følsomme for hypoksi. Dette indikerer at en annen patologisk mekanisme enn hypoksi har gitt svinnet av Purkinjeceller.

Også andre tilstander karakterisert av ekstrem hypertermi fører til tap av Purkinjeceller i cerebellum. Hetslag og malignt nevroleptikasyndrom er to tilstander som har annen årsaksmechanisme enn serotonergt syndrom.

Hetslag er en tilstand som skyldes økt kjernetemperatur.²⁴ På 40-tallet ble det gjort en stor undersøkelse av 125 tilfeller av dødelig hetslag i det amerikanske militæret.²⁵ Det mest påfallende og typiske funnet var forandringer i cerebellum. I tilfeller der døden hadde inntruffet raskt (under 24 timer) så man begynnende tap av Purkinjeceller, mens Purkinjecellene var nesten borte der pasienten hadde levd lenger. Videre så man gliose, og etter 12 dager (i et kasus) var det også tegn til korncelledød. Forandringene affiserte både hemisfærene, vermis og nucleus dentatus. Man så også i mange tilfeller blødninger på forskjellige steder i sentralnervesystemet. Hjernene var ofte ødematøse og store. I tillegg så man nevrontap og gliose i cortex cerebri. De cellulære forandringene korresponderte til pasientens levetid etter at hypertermi hadde inntrådt. Forfatterne tolket funnene

slik at de cellulære forandringene skyldtes hypertermi, mens stuvning, blødning og ødem skyldtes sjokk og koagulasjonsdefekter.

En fransk artikkel²⁶ beskriver tre eldre pasienter som døde av heteslag. Alle hadde svinn av Purkinjeceller i cerebellum, og degenerering av ledningsbaner fra cerebellum. Det ble ikke sett blødning. Funnet ble tolket som relatert til hypertermi. Man fant videre økt ekspresjon av hsp70 (heat shock protein70) i gjenværende Purkinjeceller og Bergmann-glia. Videre fant man ikke tegn til at apoptose var mekanismen bak celledøden.

I en publisert kasuistikk³¹ er det beskrevet pancerebellart syndrom hos en 45 år gammel mann etter alvorlig heteslag med kroppstemperatur over 41 grader Celsius. MR-undersøkelse av denne pasienten påviste progredierende atrofi av hele cerebellum. En oversiktsartikkel²⁷ om heteslag beskriver også cerebellare utfall som typiske ved hjerneslag, i tillegg til at spastisk paraparese grunnet tversnittsmyleopati og slappe pareser grunnet forhornsskade er beskrevet.

Malignt nevroleptika-syndrom (MNS) oppstår hos mennesker som bruker antipsykotika eller som seponerer dopaminagonister. Forekomsten ligger mellom 0,02% og 2,44% hos pasienter som tar nevroleptika.¹⁹ Patofysiologien menes å være sentral dopamin-antagonisme. Klinisk er hypertermi et viktig tegn.

En kasuistikk²⁸ beskriver obduksjonsfunnene hos en 32 år gammel mann med Klinefelters syndrom og schizofreni, som ble innlagt med MNS og døde fire måneder senere. Nevropatologisk undersøkelse påviste nesten totalt tap av Purkinjeceller i cerebellum, moderat tap av kornceller og subtotalt tap av nevroner i nucleus dentatus. Videre så man aksonal degenerasjon i ledningsveier fra cerebellum. Det ble ikke påvist forandringer i cortex cerebri, basalgangliene eller hippocampus med unntak av mikroabcesser inneholdende sopp. I denne artikkelen gjøres for øvrig en gjennomgang av kasuistikker som omhandler hyperpyrexia, der man konkluderer med at skade på cerebellum er det mest typiske nevropatologiske funnet. Forfatterne påpeker at Purkinjecellene altså synes å være mest sårbare for hypertermi.

Etiologien til disse tre tilstandene er forskjellig. Heteslag skyldes hypertermi i seg selv, MNS skyldes dopamin-antagonisme, mens serotonergt syndrom skyldes overstimulering av serotonerge reseptorer. Eneste fellesnevneren er svær hypertermi. Det virker som om Purkinjeceller er spesielt følsomme for hypertermi, og at hypertermi er det som gir celledød i serotonergt syndrom.

En kunne også tenke seg at økt serotonin-overskudd bidrar til nevrandød ved serotonergt syndrom. Undersøkelser rundt MDMA (ecstasy), som gir serotoninfrislipp i hjernen, har vist at serotonin kan gi forandringer på nevroner i form av redusert antall serotonerge aksoner og reseptorer.³ Langvarig bruk av ecstasy gir neuropsykologiske utfall på kognisjon, hukommelse, planlegging, tap av seksuell interesse og psykiatriske symptomer. En mener at serotonin virker cytotoxisk. Imidlertid er forandringene ved ecstasybruk mer diffust utbredte, mens serotonergt syndrom ser ut til å gi helt selektive utfall i cerebellum. Sistnevnte er vanskelig å forene med at serotonin har en rolle i store deler av sentralnervesystemet. Det er derfor ikke sannsynlig at serotonerg nevrotoxicitet spiller noen hovedrolle i å føre til nevrandød ved serotonergt syndrom.

Purkinjeceller synes å være spesielt følsomme for hypertermi. Eksperimentelle studier har vist at hypertermi kan gi nevrandød. Både varigheten og intensiteten på hypertermien viktige for å bestemme hva slags celledød som inntreffer. De mest følsomme cellene er unge, umodne celler som fremdeles deler seg. Videre er nevroner mer følsomme enn glia-celler. Ved veldig høye temperaturer skjer celledøden ved nekrose. Ved mer moderate temperaturer mener man at denaturering av proteiner og mitokondrieskade forårsaker en apoptose-liknende død.²⁹ Dette passer med at det i kasuistikk 1 ble sett eosinofile nevroner som kunne representere Purkinjeceller i nekrose, her er det dokumentert temperatur på opp mot 42 grader Celsius.

Det er kjent at forskjellige cellelinjer har ulik ekspresjon av hetesjokk-proteiner (heat shock proteins, HSP). Kaninforsøk med hypertermi påviste at cerebellare nevroner produserte HSP der andre deler av hjernen ikke gjorde dette.²⁹ Det er rimelig å tenke seg at disse cellene produserer HSP tidlig for å kompensere for en sårbarhet for hypertermi. Det er ukjent hva denne sårbarheten skyldes.

Funnene våre har klinisk betydning. Basert på de nevropatologiske funnene ved disse to kasuistikkene er det mulig at personer som overlever et alvorlig serotonergt syndrom kan ha nevrologiske sekveler i form av cerebellare utfall. Dette støttes av en japansk kasuistikk som beskriver en 37 år gammel kvinne med det som ble tolket som et serotonergt syndrom etter intoksikasjon av trisykliske antidepressiva. Etter å ha kommet ut av koma fremviste hun cerebellar ataksi, og CT viste progredierende cerebellar atrofi.³⁰ I en eventuell oppfølging av pasienter kan det være klokt lete etter tegn til cerebellar dysfunksjon.

Funnene våre understreker videre viktigheten av å behandle hypertermien adekvat. Det ser ut til at hypertermi i seg selv kan gi hjerneskade. I tillegg er det rimelig å anta at hypertermien, via hypermetabolisme, bidrar til muskelskade og rhabdomyolyse, organsvikt og DIC, som alle er potensielt livstruende komplikasjoner ved serotonergt syndrom. Disse kasuistikkene understøtter betydningen av rask og adekvat korrigering av hypertermi ved serotonergt syndrom. Nedkjøling, for eksempel med vanddamp og vifter, serotonin-antagonister og redusert muskelaktivitet via muskelrelaksasjon og sedering har alle en plass i behandlingen, og bør sannsynligvis brukes parallelt for å forebygge livstruende komplikasjoner og nevrologiske sekveler.

Kritisk drøfting. Vi må selvsagt være forsiktige å generalisere og konkludere med utgangspunkt i bare to tilfeller. Diagnosen ble i begge tilfeller stilt post mortem, og undersøkelsen ved innleggelse ble ikke gjort med tanke på serotonergt syndrom, slik at diagnose-kriteriene ikke kan brukes. Det er heller ikke store materialer for de tilstandene, heteslag og MNS, som jeg sammenligner med. Dermed blir sammenlikningen også usikker, og likeså konklusjonen om at det er hypertermi i seg selv som gir cerebellum-skaden.

For å kunne bekrefte funnene og hypotesene våre, vil det kreves nye undersøkelser av større pasientmaterialer. Jeg vil likevel påstå at materialet vårt er tillitvekkende. Nettopp det at funnet av Purkinjecellesvinn også finnes ved andre tilstander med kraftig hypertermi, gjør det mer sannsynlig at vårt funn er reelt og ikke tilfeldig.

Det har ikke vært publisert noe om serotonergt syndrom og nevropatologiske funn tidligere, og vårt lille materiale utgjør dermed en viktig kunnskapskilde og et utgangspunkt for videre undersøkelse.

Konklusjon

Serotonergt syndrom er en sannsynligvis underkjent tilstand som kan forårsakes av mange forskjellige legemidler. Alvorlighetsgraden er svært variabel. Det er forholdsvis lite publisert om patofysiologen, og ingenting om nevropatologiske funn ved syndromet.

Vi har publisert nevropatologiske funn fra to tilfeller av dødelig serotonergt syndrom. Syndromet ser ut til å gi selektivt svinn av Purkinjeceller og i noen grad kornceller. Hypertermi synes å være årsaken til celletapet. Tapet av kornceller kan være sekundært til tapet av Purkinjeceller. Det er mulig at overlevende etter alvorlig serotonergt syndrom kan ha cerebellare utfall. Rask og adekvat korrigering av hypertermi vil trolig være viktig i behandlingen av serotonergt syndrom for å hindre alvorlige komplikasjoner og hjerneskade.

Litteraturhenvisninger

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology. 5th Ed. ISBN 0 443 07145 4. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, Sydney, Toronto, 2003.
2. Per Brodal: Sentralnervesystemet. Tredje utgave. ISBN 82-518-3929-7. Universitetsforlaget, Oslo, 2001.
3. Parrott AC. Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2002; 71: 837-844.
4. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20
5. Apelland T, Gedde-Dahl T, Dietrichson T. Serotonergt syndrom med dødelig utgang utløst av selektiv serotonin reopptakshemmer. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 647-50.
6. Höjer J, Personne M, Skagius A-S, Hansson O. Serotoninergt syndrom – flera allvarlige fall med denna ofta förbisedda diagnos. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122 (17): 1660-3.
7. Gillman PK. A Review of Serotonin Toxicity Data: Implications for the Mechanisms of Antidepressant Drug Action. Biol Psychiatry 2006;59:1046-51.
8. Bijl D. The serotonin syndrome. The Netherlands Journal of Medicine 2004; 62 (9): 309-313.
9. Ane Simensen, forsker ved Legemiddelverket, personlig meddelelse.
10. Tall hentet fra Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt. www.reseptregisteret.no, 16.9.2010.
11. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991;148:705-13
12. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. Expert Opin Drug Saf 2008;7:587-596.
13. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, Diagnosis and Management of Serotonin Syndrome. American Family Physician 2010; 81 (9): 1139-1142.
14. Legemiddelverkets preparatomtaler.
www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch____80333.aspx. Lastet ned september 2010.
15. Karamanakos PN. The possibility of serotonin syndrome brought about by the use of metronidazole. Minerva Anestesiol 2008 ; 74: 679.
16. Ken Gillman. Methylene Blue toxicity with serotonin reuptake inhibitors (SRIs). PsychoTropic. www.psychotropic.com/methblue_toxicity.shtml Lastet ned 10. september 2010.
17. Vilberg A(red): Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. ISBN 978-02-90732-09-2. Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhåndbok, Oslo, 2007.

18. Eadie MJ. Convulsive ergotism: epidemics of the serotonin syndrome? *Lancet Neurol* 2003; 2:429-434.
19. Rusyniak DE, Sprague JE. Hyperthermic Syndromes Induced by Toxins. *Clinics in Laboratory Medicine* 2006; 26: 165-184.
20. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96:635-42.
21. Zhang G, Krishnamoorthy S, Ma Z, Vukovich NP, Huang X, Tao R. Assessment of 5-hydroxytryptamine efflux in rat brain during a mild, moderate and severe serotonin-toxicity syndrome. *Eur J Pharmacol.* 2009 August 1; 615(1-3): 66–75.
22. Isbister GK, Buckley NA. The Pathophysiology of Serotonin Toxicity in Animals and Humans. Implications for Diagnosis and Treatment. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:205-214.
23. Wappler F, Fiege M, Schulte am Esch J. Pathophysiological role of the serotonin system in malignant hyperthermia. *British Journal of Anaesthesia* 2001, 87 (5): 794-8.
24. Sucholeiki R. Heatstroke. *Seminars in Neurology* 2005; 25: 307-314.
25. Malamud N, Haymaker W, Custer RP. Heat stroke, a clinicopathologic study of 125 fatal cases. *Milit Surg* 1946; 99:397-449.
26. Bazille C, Megarbane B, Bensimhon D, Lavergne-Slove A, Baglin AC, Loirat P, Woimant F, Mikol J, Gray F. Brain damage after heat stroke. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005, 64 (11): 970-975.
27. Yaqub B, Al Deeb S. Heat strokes: aetiopathogenesis, neurological characteristics, treatment and outcome. *Journal of Neurological Sciences* 1998; 156: 144-151.
28. Lee S, Merriam A, Kim T-S, Liebling M, Dickson DW, Moore GRW. Cerebellar degeneration in neuroleptic malignant syndrome: neuropathologic findings and review of the literature concerning heat-related nervous system injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1989; 52: 387-391.
29. White MG, Luca LE, Nonner D, Saleh O, Hu B, Barrett EF, Barrett JN. Cellular mechanisms of neuronal damage from hyperthermia. In: H.S. Sharma (Ed.) *Progress in Brain Research*, Vol 162. Elsevier 2007.
30. Fujino Y, Tsuboi Y, Shimoji E, Takahashi M, Yamada T. [Progressive cerebellar atrophy following acute antidepressant intoxication] *Rinsho Shinkeigaku* 2000 Oct;40(10):1033-7.
31. Albukrek D, Bakon M, Moran DS, Faibel M, Epstein Y. Heat-stroke-induced cerebellar atrophy: clinical course, CT and MRI findings. *Neuroradiology* 1997; 39, 195-197.
32. Brandsæter B, Sabel M, Rui TO. Kvinne med kjent angst, depresjon og alkoholmisbruk. *Tidsskr Nor Legeforen* 2010; 130 (4) :385-6.
33. Nisijima K, Shioda K, Iwamura T. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. I: H.S. Sharma: *Progress in Brain Research*, vol. 162.